УДК: 616.37-002-092.9:577.175.722

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ CXCL В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТА

Алимбекова Лобархон Уткур қизи – Ph.D., докторант
Сабирова Рихси Абдукадировна – д.м.н., профессор
Турсунов Джахангир Хусанович – д.м.н, доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Изучена динамика содержания CXCL1 при остром экспериментальном панкреатите, индуцированном L-аргинином. Установлено значительное повышение уровня CXCL1 на всех сроках наблюдения с максимальными значениями на 3-и сутки эксперимента. Выявлена сильная положительная корреляционная связь между содержанием CXCL1 и активностью панкреатической эластазы (r=0,997; p<0,001). Полученные результаты свидетельствуют о важной роли CXCL1-опосредованной нейтрофильной активации в патогенезе острого панкреатита.*

Ключевые слова: *острый панкреатит, CXCL1, нейтрофилы, эластаза, воспаление.*

DYNAMICS OF CHANGES IN CXCL LEVELS DURING THE DEVELOPMENT OF ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS

Alimbekova Lobarkhon Utkur kizi – Ph.D., doctoral candidate
Sabirova Rikhsi Abdukadirovna – D.M.Sc., professor
Tursunov Dzhanghir Khusanovich – D.M.Sc., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Annotation. *The dynamics of CXCL1 levels were studied in L-arginine-induced experimental acute pancreatitis. A significant increase in CXCL1 concentration was observed throughout the study period, with peak values detected on day 3. A strong positive correlation was found between CXCL1 levels and pancreatic elastase activity (r=0.997; p<0.001). The findings indicate an important role of CXCL1-mediated neutrophil activation in the pathogenesis of acute pancreatitis.*

Keywords: *acute pancreatitis, CXCL1, neutrophils, elastase, inflammation.*

O‘TKIR EKSPERIMENTAL PANKREATIT RIVOJLANISHIDA CXCL MIQDORI O‘ZGARISHLARINING DINAMIKASI

Alimbekova Lobarxon Utkur qizi – Ph.D., doktorant
Sobirova Rixsi Abduqodirovna – t.f.d., professor
Tursunov Jangir Xusanovich – t.f.d., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *L-arginin yordamida chaqirilgan o‘tkir eksperimental pankreatitda CXCL1 miqdorining dinamikasi o‘rganildi. Tadqiqot natijalariga ko‘ra, CXCL1 darajasi kuzatuvning barcha muddatlarida sezilarli oshib, eng yuqori ko‘rsatkich 3-kuni aniqlangan. CXCL1 miqdori va pankreatik elastaza faolligi o‘rtasida kuchli musbat korrelyatsion bog‘liqlik aniqlangan (r=0,997; p<0,001). Olingan natijalar CXCL1 vositasidagi neytrofil faollashuvi o‘tkir pankreatit patogenezida muhim ahamiyatga ega ekanligini ko‘rsatadi.*

Kalit so‘zlar: *o‘tkir pankreatit, CXCL1, neytrofillar, elastaza, yallig‘lanish.*

Острый панкреатит (ОП) – наиболее распространённое и тяжёлое воспалительное заболевание органов брюшной полости, характеризующееся развитием выраженного локального и системного воспалительного ответа, с повреждением ацинарных клеток, активацией протеолитических ферментов и нарушением микроциркуляции в ткани поджелудочной железы [4, 5].

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенетических механизмов острого панкреатита, молекулярно-клеточные механизмы иммуновоспалительного повреждения ткани поджелудочной железы до настоящего времени остаются недостаточно изученными [11].

Роль врождённого иммунитета и нейтрофильного звена воспаления в развитии и прогрессировании ОП представляет особый интерес для современных исследователей [6]. Общеизвестно, что активация нейтрофилов сопровождается усиленной миграцией клеток воспаления в очаг повреждения, продукцией активных форм

кислорода, высвобождением протеолитических ферментов и медиаторов воспаления, что способствует дальнейшему повреждению ткани поджелудочной железы и поддержанию воспалительного процесса [1].

Цитокины семейства CXCL – ключевые медиаторы нейтрофильной инфильтрации, обеспечивают миграцию нейтрофилов в очаг воспаления [3]. Вместе с этим CXCL - хемокины участвуют в активации лейкоцитов, усилении сосудистой проницаемости, стимуляции продукции провоспалительных цитокинов и формировании воспалительно-деструктивных изменений в тканях. На сегодняшний день установлено, что повышение экспрессии CXCL сопровождается усилением нейтрофильной инфильтрации и коррелирует с тяжестью воспалительного процесса при различных острых воспалительных заболеваниях [9].

Особое значение в механизмах воспалительного повреждения ткани поджелудочной железы имеет нейтрофильная протеолитическая агрессия, сопровождающаяся высвобождением нейтрофильной эластазы, матриксных металлопротеиназ и других протеолитических ферментов. Избыточная активация данных ферментных систем способствует деградации компонентов внеклеточного матрикса, нарушению структурной целостности ткани и прогрессированию некротических изменений поджелудочной железы [2, 12].

Несмотря на имеющиеся данные о роли цитокинов и металлопротеиназ при остром панкреатите, значение CXCL-опосредованной нейтрофильной активации в механизмах воспалительного повреждения поджелудочной железы изучено недостаточно. В связи с этим изучение роли CXCL в развитии нейтрофильного воспаления и протеолитической деструкции ткани поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите представляет значительный научный и практический интерес.

Цель исследования: изучение содержания CXCL в динамике развития острого экспериментального панкреатита.

Эксперименты проведены на 50 белых беспородных крысах-самцах весом 200-250 гр. Экспериментальное воспроизведение острого панкреатита проводилось внутрибрюшинным 2-х кратным введением высоких доз раствора L-аргинина, по 4 г на кг массы тела, с интервалом в 1 час приготовленного на физиологическом растворе (0,9% NaCl) по модифицированному методу Mizunuma T., Kawamura S., Kishino Y. [8]. Двухкратное введение 1 часом позже обосновывается стабильным воспроизведением некротизирующего ОП при низкой летальности; это стандарт методик с наилучшей воспроизводимостью. На 1-, 3-,7- и 10-ые дни после индукции острого панкреатита проводился забор крови из хвостовой вены для исследований.

Животные были разделены на следующие группы:

1.интактная - 10 животных;

2.животные острым панкреатитом – 40 животных.

Содержания CXCL в сыворотке крови исследовали с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием стандартных тест-систем фирмы Finetest (Китай). Данный тест основан на методе количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич». Измерение оптической плотности производили с помощью иммуноферментного анализатора HUMAREADER HS (Human, Германия) при длине волны 450/620 нм. Содержание исследуемого показателя выражали в ед/мл.

Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих диагностических наборов (R-Biopharm AG, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Результаты выражали в мкг/г кала и использовали для оценки экзокринной функции поджелудочной железы.

Статистические материалы обрабатывали по программе Jamovi 2.2.5.0. Коэффицент корреляции, оценивающий характер связи между изученными показателями, вычисляли по методу ранговой корреляции Пирсона, силу связи оценивали по шкале Чедокка.

Результаты исследования и их обсуждение. При исследовании содержания CXCL1 у экспериментальных животных с острым L-аргининовым панкреатитом были выявлены выраженные изменения хемокинового звена (табл.1) воспаления, свидетельствующие об активации процессов нейтрофильного хемотаксиса и усилении воспалительной инфильтрации ткани поджелудочной железы.

Таблица 1.

Динамика изменения содержания хемокина CXCL1 при экспериментальном остром панкреатите (пг/мл)

Показатель	Интактная группа	Дни эксперимента (сутки)			
		1	3	7	10
CXCL1	42,25± 1,7	181± 1,86*	300,63± 1,7*	151± 1,7*	120± 1,8*

*Примечание: * — p < 0,05 по сравнению с интактной группой*

Развитие острого L-аргининового панкреатита сопровождалось выраженным повышением содержания CXCL1 в сыворотке крови экспериментальных животных. Уже на 1-е сутки заболевания исследуемый показатель превышал значения интактной группы в 4,3 раза. Наиболее выраженное увеличение содержания CXCL1 установлено на 3-и сутки эксперимента, что сопровождалось увеличением его уровня в 7,1 раза по сравнению с интактной группой.

На 7-е и 10-е сутки развития острого панкреатита наблюдалась тенденция к снижению содержания CXCL1, однако исследуемый показатель был 3,6 и 2,8 раза соответственно выше значений интактной группы.

Известно, что CXCL1-хемокины играют важную роль в регуляции миграции и активации нейтрофилов в очаге воспаления. Повышение продукции данных медиаторов способствует усилению нейтрофильной инфильтрации, активации протеолитических ферментов и поддержанию воспалительно-деструктивных процессов в ткани поджелудочной железы.

При исследовании содержания PMN-elastase у экспериментальных животных с острым L-аргининовым панкреатитом были выявлены выраженные изменения (табл.2), свидетельствующие об активации нейтрофильного звена воспаления и усилении протеолитических процессов в ткани поджелудочной железы.

Таблица 2.

Динамика изменения активности эластазы при остром экспериментальном панкреатите

Показатели	Интактная группа	Дни эксперимента (сутки)			
		1	3	7	10
Эластаза (мкг/г в кал)	42.75 ± 1.83	222.63 ± 1.77*	381.75 ± 2.05*	203.13 ± 1.55*	158,5±2,6*

*Примечание: * — p < 0,05 по сравнению с интактной группой*

При исследовании активности панкреатической эластазы в кале экспериментальных животных на 1-е сутки заболевания было установлено достоверное увеличение исследуемого показателя в 5,2 раза по сравнению с интактной группой (табл. 2). На 3-и и 7-е сутки эксперимента активность панкреатической эластазы превышала контрольные значения в 8,9 и 4,7 раза соответственно. На 10-е сутки исследования наблюдалось снижение активности панкреатической эластазы, однако исследуемый показатель всё ещё оставался повышенным в 3,7 раза по сравнению с интактными животными.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной активации CXCL1-опосредованных механизмов нейтрофильного воспаления при экспериментальном остром панкреатите. Повышение содержания CXCL1 сопровождалось увеличением активности панкреатической эластазы, что указывает на усиление нейтрофильной инфильтрации, активацию протеолитических процессов и прогрессирование воспалительно-деструктивных изменений в ткани поджелудочной железы.

Выявленная параллельная динамика исследуемых показателей позволяет предположить наличие тесной патогенетической взаимосвязи между хемокиновым звеном воспаления, нейтрофильной протеолитической агрессией и процессами деградации внеклеточного матрикса при остром панкреатите.

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли CXCL1-опосредованных механизмов нейтрофильной активации в развитии воспалительного повреждения поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите. Установлено, что моделирование острого L-аргининового панкреатита сопровождалось выраженным повышением содержания CXCL1 в сыворотке крови, достигающим максимальных значений на 3-и сутки эксперимента. Выявленная динамика отражает активацию хемокинового звена воспаления и усиление процессов нейтрофильного хемотаксиса в ткани поджелудочной железы.

Известно, что CXCL1-хемокины являются одними из ключевых медиаторов врождённого иммунитета, регулирующих миграцию и активацию нейтрофилов в очаге воспаления [1]. Повышенная продукция CXCL1 способствует усилению нейтрофильной инфильтрации, активации оксидативного стресса, высвобождению протеолитических ферментов и поддержанию воспалительного процесса [10]. В условиях острого панкреатита данные механизмы приобретают особое значение, поскольку массивная нейтрофильная инфильтрация сопровождается прогрессированием тканевой деструкции и развитием некротических изменений поджелудочной железы [12].

Параллельно с повышением содержания CXCL1 нами было выявлено увеличение активности панкреатической эластазы, что подтвер-

ждает усиление нейтрофильной протеолитической агрессии при экспериментальном остром панкреатите. Наиболее выраженные изменения были зарегистрированы на 3-и сутки заболевания, что свидетельствует о максимальной активности воспалительно-деструктивных процессов в данный период эксперимента.

Известно, что нейтрофильная эластаза относится к основным протеолитическим ферментам, участвующим в деградации компонентов внеклеточного матрикса, нарушении сосудистой проницаемости и повреждении клеточных структур. Избыточная активация данной ферментной системы способствует прогрессированию воспалительного повреждения ткани поджелудочной железы, усилению некротических процессов и поддержанию системного воспалительного ответа [11].

Выявленная параллельная динамика CXCL1, панкреатической эластазы позволяет предположить наличие тесной патогенетической взаимосвязи между активацией хемокинового звена воспаления, нейтрофильной инфильтрацией и развитием протеолитической деструкции ткани поджелудочной железы. Вероятно, повышение содержания CXCL1 способствует усилению миграции и активации нейтрофилов, сопровождающихся высвобождением нейтрофильной эластазы, что приводит к дальнейшему прогрессированию воспалительно-деструктивных изменений.

Выявленная параллельная динамика исследуемых показателей позволяет предположить наличие тесной патогенетической взаимосвязи между хемокиновым звеном воспаления, нейтрофильной протеолитической агрессией и процессами деградации внеклеточного матрикса при остром панкреатите.

Проведённый корреляционный анализ выявил (рис.1) наличие сильной положительной взаимосвязи между содержанием CXCL и уровнем PMN-elastase (r=0,997; p<0,001). Полученные данные подтверждают патогенетическую взаимосвязь между активацией CXCL-опосредованного нейтрофильного воспаления и усилением протеолитической деструкции ткани поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите.

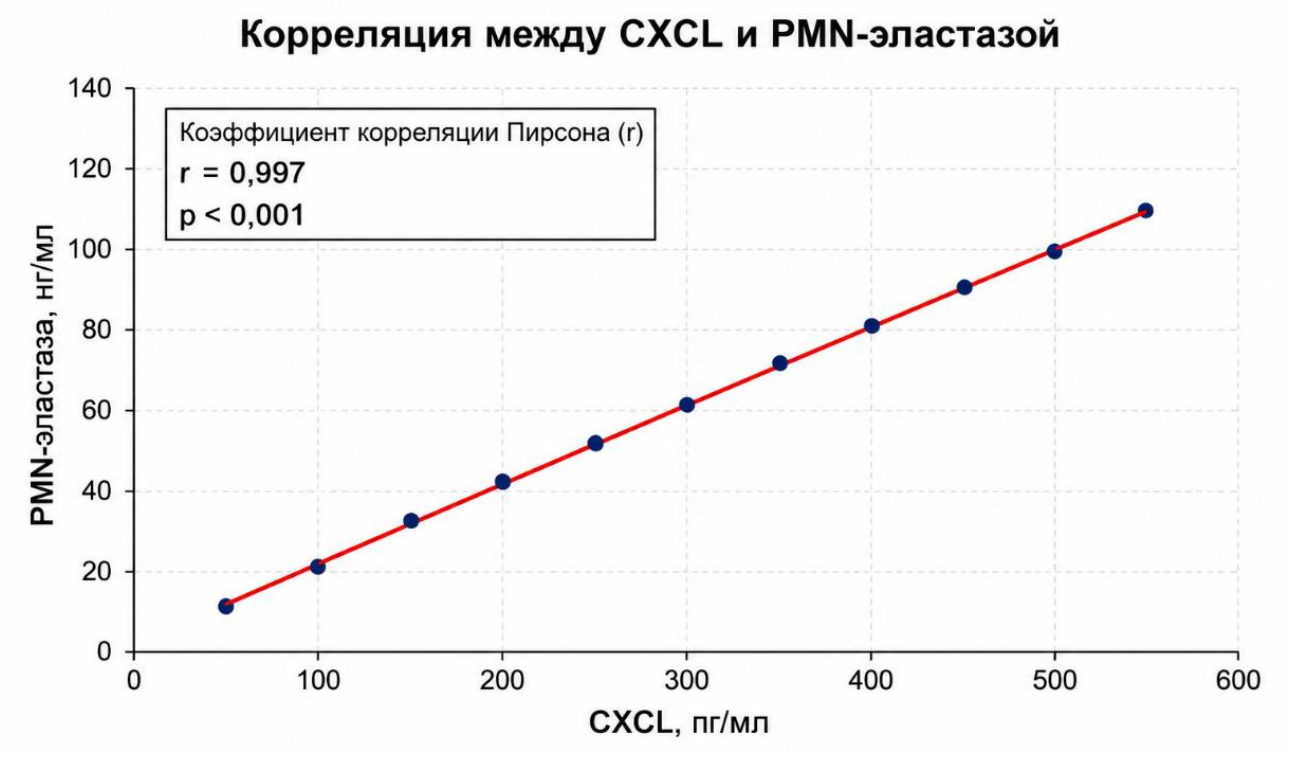


Рис. 1. **Корреляционные взаимосвязи исследуемых показателей при остром экспериментальном панкреатите**

*Примечание: уровень статистической значимости *** p < 0,001*

Таким образом, полученные результаты подтверждают важную роль CXCL-опосредованной нейтрофильной активации в механизмах воспалительного повреждения поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите и свидетельствуют о перспективности применения препаратов, направленных на ограничение хемокинового воспаления и нейтрофильной протеолитической агрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р., Васильев В.Ю. Острый панкреатит: современные представления о патогенезе и лечении. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2021;180(5):11-18.

2. Шабунин А.В., Лукин А.Ю. Современные представления о механизмах воспалительно-деструктивных изменений при остром панкреатите. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022;(3):5-12.

3. Шмидт А.А., Потапнев М.П. Хемокины и их роль в регуляции воспаления. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2021;(2):15-24.

4. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis. Lancet. 2020 Sep 5;396 (10252):726-734. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6. PMID: 32891214.

5. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug;16(8):479-496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2. PMID: 31118552.

6. Li N, Zhou H, Wu H, et al. CXCL chemokines and acute pancreatitis progression. Front Immunol. 2023; 14:1182456. doi: 10.3389/fimmu.2023.1182456. PMID: 37214055; PMCID: PMC10193274.

7. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis: A review. JAMA. 2021 Jan 12;325(4): 382-390. doi: 10.1001/jama.2020.20317. PMID: 33427891.

8. Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. J Nutr. 1984;114(2):467-471. doi:10.1093/jn/114.2.467. PMID: 6693880.

9. Raghu H, Lepus CM, Wang Q, et al. Neutrophils in acute pancreatitis pathogenesis: emerging concepts and therapeutic potential. Front Immunol. 2023; 14:1178654. doi: 10.3389/fimmu.2023.1178654. PMID: 37122492; PMCID: PMC10132767.

10. Raghu H, Lepus CM, Wang Q, et al. Neutrophils in acute pancreatitis pathogenesis: emerging concepts and therapeutic potential. Front Immunol. 2023; 14:1178654. doi: 10.3389/fimmu.2023.1178654. PMID: 37122492; PMCID: PMC10132767.

11. Sendler M, van den Brandt C, Glaubitz J, et al. NLRP3 Inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis. Gastroenterology. 2020 Jan;158 (1):253-269.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.040. PMID: 31654662.

12. Zhang H, Wang Z, Wu J, et al. Chemokines and chemokine receptors in inflammatory diseases. Front Immunol. 2023 Mar 15; 14:1135181. doi: 10.3389/fimmu.2023.1135181. PMID: 36909006; PMCID: PMC9991630.